

## (12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
22. Januar 2004 (22.01.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2004/007523 A1(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07J 73/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH2003/000435

(22) Internationales Anmeldedatum:  
2. Juli 2003 (02.07.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
1242/02 16. Juli 2002 (16.07.2002) CH  
1375/02 8. August 2002 (08.08.2002) CH  
0015/03 8. Januar 2003 (08.01.2003) CH

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): SIEGFRIED LTD. [CH/CH]; Untere Brühlstrasse 4, CH-4800 Zofingen (CH).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHÄRER, Norbert [CH/CH]; Rütiweg 8, CH-5036 Oberentfelden AG (CH). WEBER, Beat [CH/CH]; Wiesenstrasse 4, CH-4800 Zofingen (CH). MÜLLER, Beat, W. [CH/CH]; Vogesenstrasse 31, CH-4106 Therwil/BL (CH).

(74) Anwalt: BRAUN, André; Braun &amp; Partner, Reusstrasse 22, CH-4054 Basel (CH).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT (Gebrauchsmuster), AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ (Gebrauchsmuster), CZ, DE (Gebrauchsmuster), DE, DK (Gebrauchsmuster), DK, DM, DZ, EC, EE (Gebrauchsmuster), EE, ES, FI (Gebrauchsmuster), FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK (Gebrauchsmuster), SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

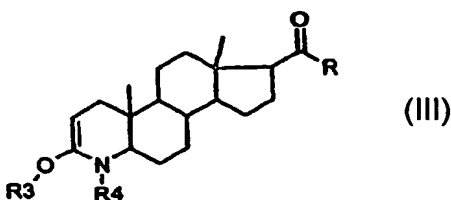
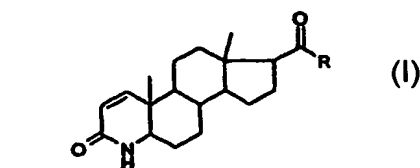
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR INTRODUCING A 1,2 DOUBLE BOND INTO 3-OXO-4-AZASTEROID COMPOUNDS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR EINFÜHRUNG EINER 1,2-DOPPELBINDUNG BEI 3-OXO-4-AZASTEROIDVERBINDUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to a method for producing 17β-substituted 4-aza-androst-1-ene-3-one compounds of the general formula (I), or a pharmaceutically approved salt thereof by (A) introducing protective groups into the 3-keto-4-aza group of the corresponding 1,2-dihydro compound, thereby producing a compound of the general formula (III), (B) reacting the compound so obtained in the presence (i) of a dehydration catalyst, and in the presence of (ii) optionally substituted benzoquinone, allylethylcarbonate and/or allylpropylcarbonate, and, (C) removing the protective groups R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> and optionally converting the compound so obtained to a salt.

(57) Zusammenfassung: Verfahren zur Herstellung von 17β-substituierten 4-Aza-androst-1-en-3-on-Verbindungen der allgemeinen Formel (I), oder einem pharmazeutisch zugelassenen Salz derselben, indem man (A) in die 3-Keto-4-aza-Gruppierung der entsprechenden 1,2-Dihydroverbindung Schutzgruppen einführt, so dass eine Verbindung der allgemeinen Formel (III) entsteht; (B) die erhaltene Verbindung in Gegenwart (i) eines Dehydrierungskatalysators, (B) die erhaltene Verbindung in Gegenwart (i) eines Dehydrierungskatalysators,

und in Gegenwart von (ii) gegebenenfalls substituiertem Benzochinon, Allylpropylcarbonat, umgesetzt; und, (C) die Schutzgruppen R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> entfernt und gegebenenfalls die erhaltene Verbindung in ein Salz umwandelt.

Verfahren zur Einführung einer 1,2-Doppelbindung bei  
3-Oxo-4-azasteroidverbindungen

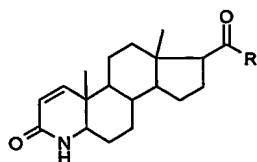
Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Einführung einer 1,2-Doppelbindung bei 3-Oxo-4-azasteroiden durch Dehydrierung von in 1,2-Stellung gesättigten 3-Oxo-4-azasteroiden, insbesondere durch Dehydrierung von 17 $\beta$ -substituierten 3-Oxo-4-azasteroiden, zur Herstellung der entsprechenden 17 $\beta$ -substituierten 3-Oxo-4-azasteroide, welche in der 1,2-Stellung eine Doppelbindung aufweisen.

Aus EP 0 155 096 ist es bekannt, 17 $\beta$ -substituierte 4-Aza-5- $\alpha$ -Androstane mit einer 1,2-Doppelbindung herzustellen, indem man die entsprechende 1,2-Dihydroverbindung mittels Benzol-Seleninsäureanhydrid oxydiert. Weitere Verfahren zur Einführung einer 1,2-Doppelbindung bei 17 $\beta$ -substituierte 4-Aza-5- $\alpha$ -androstanen sind beispielsweise auch in EP 0 298 652, EP 0 428 366 und EP 0 473 225, beschrieben. 17 $\beta$ -substituierte 4-aza-5- $\alpha$ -Androstane mit einer 1,2-Doppelbindung sind vielseitig eingesetzte pharmazeutisch wirksame Verbindungen. Von Bedeutung ist beispielsweise die Verbindung 17 $\beta$ -(N-tert.-Butylcarbamoyl)-4-aza-androst-1-en-3-on (Finasterid), welche beispielsweise als 5- $\alpha$ -Reduktase-Hemmer zur Behandlung von benigner Prostat-Hyperplasie bzw. von *alopecia androgenetica* verwendet wird. Von Bedeutung ist beispielsweise auch 17 $\beta$ -(N-[2,5-bis(trifluoromethyl)phenyl])-4-aza-androst-1-en-3-on (Dutasterid). Die bekannten Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen haben spezifische Nachteile, so dass ein Bedürfnis für verbesserte alternative Verfahren besteht.

- 2 -

Die vorliegende Erfindung betrifft solch ein alternatives Herstellungsverfahren.

Die vorliegende Erfindung ist in den Patentansprüchen definiert. Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur  
 5 Herstellung von 17 $\beta$ -substituierten 4-Aza-androst-1-en-3-on-Verbindungen der allgemeinen Formel (I):

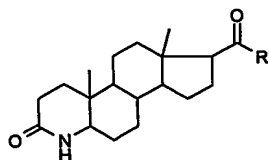


(I)

worin

- 10 R Hydroxyl, gegebenenfalls substituiertes, lineares oder verzweigtes (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkenyl; Phenyl oder Benzyl; einen Rest -OR<sub>1</sub>, oder einen Rest -NHR<sub>1</sub>, oder einen Rest -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>;
- R<sub>1</sub> Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes, lineares  
 15 oder verzweigtes (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkenyl, oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl;
- R<sub>2</sub> Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Propyl; oder -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring, und für R = Hydroxyl auch ein pharmazeutisch zugelassenes  
 20 Salz davon,  
 bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man

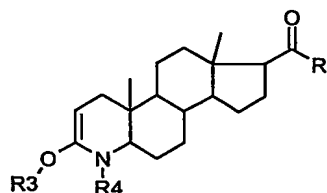
(A) in die 3-Keto-4-aza-Gruppierung (Lactamgruppierung) einer Verbindung der allgemeinen Formel (II):



(II)

- 3 -

Schutzgruppen einführt, so dass eine Verbindung der  
allgemeinen Formel (III) entsteht:



(III)

5

worin

$R_3$  Trialkylsilyl, oder zusammen mit  $R_4$  den Rest  
-C(O)-C(O)- oder -C(O)-Y-C(O)-;

$R_4$  Alkyloxycarbonyl oder Phenyloxycarbonyl, vorzugsweise  
10 Boc (= tert.-Butyloxycarbonyl); oder Trialkylsilyl,  
oder zusammen mit  $R_3$  den Rest -C(O)-C(O)- oder -C(O)-  
Y-C(O)-;

Y -[C( $R_5$ )( $R_6$ )]<sub>n</sub>-, oder -CH( $R_5$ )=CH( $R_6$ )-, oder ortho-  
Phylen;

15  $R_5$  und  $R_6$  unabhängig voneinander Wasserstoff, lineares oder  
verzweigtes (C<sub>1-8</sub>)-Alkyl oder Alkenyl, gegebenenfalls  
substituiertes Phenyl oder Benzyl; und

n eine ganze Zahl von 1 bis 4,  
bedeuten;

20 und worin für den Fall, dass R Hydroxyl bedeutet, diese  
gegebenenfalls mit einer Schutzgruppe reagiert hat;

(B) die [gemäss Schritt (A)] erhaltene Verbindung in  
Gegenwart (i) eines Dehydrierungskatalysators und in Gegen-  
25 wart von (ii) gegebenenfalls substituiertem Benzochinon,  
Allylmethylcarbonat, Allylethylcarbonat und/oder Allyl-  
propylcarbonat, umgesetzt, wobei die  $\Delta^1$ -Doppelbindung in 1/2-  
Stellung eingeführt wird, und

- 4 -

(C) die Schutzgruppen  $R_3$  und  $R_4$  entfernt und für  $R$  = Hydroxyl, die erhaltene Verbindung gegebenenfalls in ein Salz umwandelt.

5 R bedeutet vorzugsweise lineares oder verzweigtes ( $C_1-C_6$ )-Alkyl, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl oder n-Butyl, sec.-Butyl oder tert.-Butyl, vorzugsweise tert.-Butyl; oder einen Rest  $-OR_1$ , oder ein Rest  $-NHR_1$ , oder ein Rest  $-NR_1R_2$ . Bevorzugt ist der Rest  $-NHR_1$ .

10

Bedeutet R Hydroxyl (bzw. der Rest  $-C(O)R$  bedeutet Carboxyl), so kann erfindungsgemäss auch ein pharmazeutisch zugelassenes Salz der Verbindung der Formel (I) hergestellt werden, vorzugsweise ein Alkalisalz, ein Erdalkalisalz oder  
15 ein Ammoniumsalz, vorzugsweise ein Salz von Natrium, Kalium oder Ammonium, vorzugsweise ein Salz von Natrium oder Kalium.

$R_1$  bedeutet vorzugsweise lineares oder verzweigtes ( $C_1-C_6$ )-  
20 Alkyl, oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl.  $R_1$  als ( $C_1-C_6$ )-Alkyl bedeutet vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, n-Butyl, sec.-Butyl oder tert.-Butyl, vorzugsweise tert.-Butyl.  $R_1$  als gegebenenfalls substituiertes Phenyl bedeutet vorzugsweise Mono(trifluoromethyl)phenyl oder Bis(tri-  
25 fluoromethyl)phenyl, vorzugsweise 2,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl.

Im Rest  $-NR_1R_2$  bedeutet  $R_2$  vorzugsweise Methyl.

30 Der Substituent  $-NR_1R_2$  als 5- oder 6-gliedriger heterocyclischer Ring bedeutet vorzugsweise einen Rest von Piperidin oder Pyrrolidin.

- 5 -

Bevorzugt ist der Substituent  $-NHR_1$ , worin  $R_1$  tert.-Butyl oder 2,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl bedeutet.

$R_3$  bedeutet vorzugsweise Trimethylsilyl, oder zusammen mit  
5  $R_4$  den Rest  $-C(O)-C(O)-$  oder  $-C(O)-Y-C(O)-$ .

$R_4$  bedeutet vorzugsweise Boc, Trimethylsilyl, oder zusammen mit  $R_3$  den Rest  $-C(O)-C(O)-$  oder  $-C(O)-Y-C(O)-$ . Vorzugsweise bedeutet  $R_4$  Boc oder zusammen mit  $R_3$  den Rest  $-C(O)-$   
10  $C(O)-$  oder  $-C(O)-Y-C(O)-$ .

$R_4$  als Alkyloxycarbonyl bedeutet vorzugsweise Isobutyloxycarbonyl, tert.-Butyloxycarbonyl, tert.-Amyloxycarbonyl, Cyclobutyloxycarbonyl, 1-Methylcyclobutyloxycarbonyl, Cyclopentyloxycarbonyl, Cyclohexyloxycarbonyl, 1-Methylcyclohexyl, vorzugsweise tert.-Butyloxycarbonyl.  
15

$R_5$  und  $R_6$  bedeuten unabhängig voneinander vorzugsweise Wasserstoff, lineares oder verzweigtes  $(C_{1-4})$ -Alkyl, oder  
20 Phenyl, vorzugsweise Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Propyl oder Phenyl.

$n$  bedeutet vorzugsweise 1 oder 2, vorzugsweise 1.

25 Vorzugsweise bedeutet  $Y$  den Rest  $-CH(R_5)-$  oder ortho-Phenylen, vorzugsweise Methylen.

Zur Einführung der Schutzgruppe Trialkylsilyl, d.i. zur Silylierung der NH-Gruppe und/oder des Sauerstoffatoms bzw.  
30 der OH-Gruppe [gemäß Schritt (A)] verwendet man vorzugsweise ein  $(Alkyl)_3Si(Halogen)$ , z.B.  $(CH_3)_3SiCl$ , oder Bistrimethylsilyltrihalogenacetamid, Bistrimethylsilylacetamid, Hexamethyldisilazan und/oder Bistrimethylharnstoff, vorzugsweise Bistrimethylsilyltrifluoroacetamid, oder ein Tri-

- 6 -

alkylsilyl-trifluoromethansulfonat, vorzugsweise Trimethylsilyl-trifluoromethansulfonat. Die Reaktionsbedingungen für die Silylierung sind aus EP 0 473 226 bekannt.

5 Für die Einführung einer Schutzgruppe, worin  $R_3$  zusammen mit  $R_4$  den Rest  $-C(O)-C(O)-$  oder  $-C(O)-Y-C(O)-$  bedeuten, setzt man die Verbindung der allgemeinen Formel (II) bzw. die Laktamgruppierung [gemäss Schritt (A)] mit Oxalylchlorid (Oxalsäurechlorid) oder Malonylchlorid (Malon-

10 säurechlorid) um, wobei Oxalylchlorid bevorzugt ist. Die Reaktionsbedingungen für die Umsetzung mit Oxalylchlorid sind EP 0 428 366 bekannt und sind für die Umsetzung mit Malonylchlorid oder analog reagierender Verbindungen in analoger Weise anzuwenden.

15

Für die Einführung einer Schutzgruppe, worin  $R_4$  Alkyloxy-carbonyl, z.B. tert.-Butyloxycarbonyl (Boc) bedeutet, geht man in an sich bekannter Weise vor, indem man die Verbindung der allgemeinen Formel (II) z.B. mit Boc-Anhydrid

20 (Boc-O-Boc)  $\{[(CH_3)_3C-O-C(O)]_2-O\}$  oder mit Boc-Carbamat  $[(CH_3)_3C-O-C(O)-N(C_{1-4}-Alkyl)_2]$ , umsetzt. Dabei steht hier Boc stellvertretend für die anderen gleich reagierenden Verbindungen, das heisst Verbindungen, worin der tert.-Butylrest ersetzt ist durch einen andern gleich reagierenden Rest, wie beispielsweise die genannten Reste tert.-

25 Amyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl. Solche analogen Reaktionen sind zahlreich in der Fachliteratur beschrieben. Bedeutet  $R_3$  Trialkylsilyl und  $R_4$  Boc, so führt man zuerst die Schutzgruppe Boc ein und silyliert

30 anschliessend.

In Schritt (B) wird die gemäss Schritt (A) erhaltene Verbindung in Gegenwart (i) eines Dehydrierungskatalysators und in Gegenwart von (ii) gegebenenfalls substituiertem

- 7 -

Benzochinon, Allylmethylcarbonat, Allylethylcarbonat und/oder Allylpropylcarbonat, umgesetzt, wobei die  $\Delta^1$ -Doppelbindung in 1-/2-Stellung eingeführt wird. Der Dehydrierungskatalysator ist vorzugsweise ausgewählt aus Verbindungen (Salze und Komplexe) der Gruppe der Übergangsmetalle des Periodensystems der Elemente, insbesondere ausgewählt aus Verbindungen der Metalle der VIII. Gruppe des Periodensystems, insbesondere von Eisen (Fe), Ruthenium (Ru) und Osmium (Os); Cobalt (Co), Rhodium (Rh), und Iridium (Ir); Nickel (Ni), Palladium (Pd) und Platin (Pt) sowie der Gruppe IB, d.h. von Kupfer (Cu), Silber (Ag) und Gold (Au). Bevorzugt sind Verbindungen der Metalle der Gruppe VIII des Periodensystems. Bevorzugt sind insbesondere Verbindungen bzw. Dehydrierungskatalysatoren auf der Basis von Rhodium (Rh), Palladium (Pd) und Platin (Pt). Bevorzugt sind Palladiumverbindungen. Beispiele für solche Palladiumverbindungen sind: Pd(0)-Verbindungen wie Tris(dibenzylidenacetone)diPalladium-ChloroformKomplex und Pd(II)-Verbindungen wie PdCl<sub>2</sub>, Pd(dppe)<sub>2</sub>, [dppe = bis-(1,2-biphenylphosphino)ethan], Pd(dppe)Cl<sub>2</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd(dppe)(OAc)<sub>2</sub>,  $\pi$ -Allyl-Pd-Komplexe, vorzugsweise  $\pi$ -Allyl-Pd-chlorid Dimer. Bevorzugt sind Pd(0)-Verbindungen, insbesondere Tris(dibenzylidenacetone)diPalladium Chloroform-Komplex. Diese Verbindungen, bzw. Salze und Komplexe, sind an sich bekannt und in der Literatur beschrieben worden.

Zur termischen Stabilisierung des Palladium-Komplexes kann ein zusätzlicher Komplexbildner wie 2,2'-Bipyridyl oder 1,10-Phenanthrolin eingesetzt werden, vorzugsweise 2,2'-Bipyridyl.

Erklärungshalber kann zum Mechanismus der Katalyse angeführt werden, dass eine Pd-Spezies am C-Atom in 2-Stellung



unter Abspaltung der Sauerstoff-Schutzgruppe [z.B. der  
-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-Gruppe] addiert. Eine anschliessende beta-Wasser-  
stoff-Abspaltung am C-Atom in 1-Stellung führt zur ge-  
wünschten  $\Delta^1$ -Doppelbindung in 1-/2-Stellung, und setzt eine  
5 weitere Palladium-Spezies frei, die in den katalytischen  
Zyklus zurück geführt wird. Hinweise für diesen Reaktions-  
mechanismus finden sich in Tetrahydron Letters, Seite 4783,  
(1984). Die vorliegende Erfindung ist aber nicht an diese  
10 Erklärung gebunden.

Als Chinon kann man auch ein substituiertes Chinon verwen-  
den, beispielsweise ein durch C<sub>1-4</sub>-Alkyl, Halogen, Cyano  
oder Nitro substituiertes Chinon. Solche Chinone sind an  
15 sich bekannt.

In Schritt (C) wird dann die erhaltene Verbindung in die  
Verbindung der Formel (I) umgewandelt, indem man die  
eingeführten Schutzgruppen entfernt. Dies geschieht vor-  
zugsweise durch Behandlung mit einer geeigneten Säure, bei-  
20 spielsweise mit Ameisensäure, Essigsäure und/oder Trifluor-  
essigsäure, vorzugsweise mit Ameisensäure. Anschliessend  
kann man gegebenenfalls die erhaltene Verbindung in an sich  
bekannter Weise in ein pharmazeutisch verwendbares Salz  
25 überführen (für R = Hydroxyl).

Vorzugsweise kristallisiert man die erhaltenen Verbindung  
um. Diese Umkristallisation kann in apolaren Lösungsmitteln  
wie Benzin, Heptan, Hexan und Toluol, vorzugsweise Toluol,  
30 durchgeführt werden. Bei der Verbindung der Formel (I)  
handelt es sich insbesondere um die eingangs erwähnte Ver-  
bindung 17 $\beta$ -(N-tert.-Butylcarbamoyl)-4-aza-androst-1-en-3-  
on (Finasterid), welche in zwei polymorphen Formen, nämlich  
polymorphe Form I und polymorphe Form II, auftritt, wobei

- 9 -

Form I bevorzugt ist. Form I entsteht beispielsweise bei der Umkristallisation von erfindungsgemäss erhaltenem rohem Finasterid aus einer gesättigten Lösung aus Toluol (etwa ein Teil rohes Finasterid in etwa sechs Teilen Toluol) beim  
5 Abkühlen auf etwa 25°C. Die polymorphe Form II entsteht beispielsweise bei der Umkristallisation von erfindungsgemäss erhaltenem rohem Finasterid aus einer Lösung aus Toluol (etwa ein Teil rohes Finasterid in etwa sechs Teilen Toluol) beim Abkühlen auf etwa 0°C.

10

Die Eigenschaften von 17 $\beta$ -[N-[2,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]]-4-aza-androst-1-en-3-on (Dutasterid) sind aus der Literatur bekannt.

15 Für das beschriebene Verfahren mit den Schritten (A)-(C) können als Lösungsmittel zahlreiche organische wasserfreie Verbindungen verwendet werden, wie beispielsweise Toluol, Benzin, Hexan, Heptan, tert.-Butylalkohol, Diethylether, Aceton, Benzol, Dioxan, Tetrahydrofuran, Chloroform, Di-  
20 methylformamid oder Pyridin. Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

- 10 -

Beispiel 1 (Substitution von Dihydrofinasterid mit Boc am Stickstoffatom der 3-Keto-4-aza-Gruppierung)

10 g (26,7 mMol) Dihydrofinasterid werden in Tetrahydrofuran (THF) vorgelegt und auf -78°C abgekühlt. Zur erhaltenen Suspension werden 15 ml (30 mMol) Lithium-diisopropylamid-Lösung (LDA-Lösung) zudosiert und die klare Lösung ca. 30 Minuten gerührt. Dann wird eine Lösung aus 6,7 g (30 mMol) Boc-Anhydrid in THF zudosiert. Die Lösung lässt man nun auf Raumtemperatur (RT) erwärmen. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man ein feuchtes gelbes Pulver, welches über Nacht im Trockenschrank gelagert und direkt in Beispiel 2 eingesetzt wird.

Beispiel 2 (Silylierung der in Beispiel 1 hergestellten Verbindung)

1 g (2,1 mMol) 4-Boc-Dihydrofinasterid werden in THF gelöst. Zur klaren gelben Lösung gibt man unter Methanol-Eiskühlung 2,3 ml (4,6 mMol) LDA-Lösung. Die Suspension wird etwa 45 Minuten gerührt, worauf 0.46 g (4,2 mMol) Trimethylchlorsilan (TMSCl) bei 18-20°C zugetropft wird. Die klare Lösung wird eingeeengt und der Rückstand in Heptan aufgenommen. Nach der Filtration wird das Filtrat soweit möglich eingeeengt und das erhaltene honigbraune Öl in der folgenden Stufe (Beispiel 3 und Beispiel 5) eingesetzt.

Beispiel 3 (Einführung der  $\Delta^1$ -Doppelbindung zu 4-Benzoyloxy-carbonylfinasterid)

30

0.145 g (0.65 mMol) Palladiumacetat werden mit 0.07 g (0.65 mMol) Benzochinon in Acetonitril gelöst und vorgelegt. 0.8 g (1.5 mMol) der Silylverbindung, hergestellt gemäss Beispiel 3, werden in Acetonitril aufgenommen und bei einer

- 11 -

Innentemperatur (IT) von 20-25°C zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 8 Stunden gerührt und über Silicagel gereinigt. Die schwach gefärbte klare Lösung wird bei AT 55-60°C eingeeengt. Die resultierende Festsubstanz wird in Beispiel 4 eingesetzt.

Beispiel 4 (Entfernen der Schutzgruppen und Kristallisation)

10 a) 0.5 g der Festsubstanz aus Beispiel 3 werden mit 20 g (0.175 Mol) Trifluoressigsäure versetzt und etwa 15 Stunden am Rückfluss erhitzt. Dabei wird die Trifluoressigsäure als Reagens und als Lösungsmittel eingesetzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch auf eine Mischung von 300 g gesättigter Natriumbikarbonatlösung und 50 g Eis gegossen und mit 20 g Essigsäureethylester extrahiert.

b) Das im vorgehenden Abschnitt a) erhaltene braune Rohprodukt wird in Toluol bei 90°C (Massenverhältnis Toluol : Rohware = 6:1) gelöst, auf 20-25°C abgekühlt. Die ausgefallene, grauweiße Masse wird bei 20-25°C abfiltriert und getrocknet. Man erhält Finasterid Polymorph I.

Beispiel 5 (Einführung der  $\Delta^1$ -Doppelbindung zu 4-Benzylloxycarbonyl-Finasterid)

2.0 g (3.7 mMol) der Verbindung aus Beispiel 2 werden mit 1.29 g (11.1 mMol) Allylmethylcarbonat in Acetonitril gemischt. Die Mischung wird zu einer 60-70°C heißen Lösung aus 166 mg (0.74 mMol) Palladium-II-acetat in Acetonitril zugetropft. Nach 1-2 Stunden am Rückfluss wird wie in Beispiel 3 beschrieben aufgearbeitet. Es werden 3 g Festsubstanz erhalten.

- 12 -

Beispiel 6 (Einführung der  $\Delta^1$ -Doppelbindung)

- A) 20 g (0.047 mol) des Oxalylenolethers von Dihydrofinasterid [Verbindung IIIa, mit R= -NH-tert. Butyl, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> =  
5 -C(O)-C(O)-] werden zusammen mit 16.3 g (0.140 mol) Allylmethylcarbonat und 76 g wasserfreiem Acetonitril auf Rückflusstemperatur erhitzt. Man gibt nacheinander 5 Portionen einer Mischung aus je 18g Xylol und je 0.049g Tris(dibenzylidenaceton)-diPalladium Chloroform-Komplex  
10 (totale Molmenge an Katalysator: 0.284 mmol) zu. Jedes Mal ist bei der Zugabe eine beträchtliche Gasentwicklung sichtbar. Nach 12 h Rückflussieren wird die Reaktion durch Zugabe zweier Portionen einer heissen Mischung aus je 3g Xylol und je 0.024g Dehydrierungskatalysator (Mischung  
15 langsam aufgeheizt) vervollständigt (falls nötig, werden weitere Portionen dazu geben). Die Reaktionsmischung wird nach der Filtration soweit wie möglich eingeeengt, danach bleiben 24.5g einer gelben, honigartigen Masse zurück.
- 20 B) Die honigartige Masse wird in 105g Methanol aufgenommen und auf 0-5°C abgekühlt. Langsam dosiert man 11.3g (0.0403 mol) Kaliummethoxidlösung 25% zu und rührt ca. 1 Stunde bei 0-5°C Innentemperatur nach. Dann werden 20g Wasser zudosiert und das Kühlbad entfernt, die Innentemperatur  
25 steigt auf 15-20°C an. Die Mischung wird zur Trockene eingeeengt, zum festen Rückstand 50g Wasser, 90g Toluol und 12g Methanol zugegeben und 1 Stunde auf Rückflusstemperatur erhitzt. Nach Abstellen des Rührers trennen sich organische Phase und Wasserphase problemlos; die organische Phase wird  
30 heiss abgetrennt. Das Abkühlen innert 2-4 Std. auf 25°C bringt das Finasterid in der polymorphen Form I zur Kristallisation. Nach dem Trocknen erhält man 8.1g weisses Pulver.

Beispiel 7

- 5 In analoger Weise zu den in den Beispielen 1 bis 6 beschriebenen Verfahren geht man vor, wenn man die  $\Delta^1$ -Doppelbindung in Dihydro-Dutasterid einführt, d.h. in eine entsprechende Dihydroverbindung der Formel (I), worin R einen Rest  $-\text{NHR}_1$ , und  $\text{R}_1$  2,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl bedeuten, 10 wobei durch die Einführung der  $\Delta^1$ -Doppelbindung Dutasterid erhalten wird.

Beispiel 8 (Herstellung von 3-Oxo-4-aza-5 $\alpha$ -androst-1-en-17 $\beta$ -carbonsäuremethylester)

15

Stufe 1 (Herstellung der Verbindung IIIB, d.i. eine Verbindung der Formel (III), worin  $\text{R} = -\text{OMe}$ ,  $\text{R}_3$  und  $\text{R}_4 = -\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})-$ :

- 2g (0.005mol, Gehalt >95%) 3-Oxo-4-aza-5 $\alpha$ -androst-1-en-17 $\beta$ - 20 carbonsäuremethylester werden mit 30g Toluol versetzt und unter Kühlung langsam 2.6g (0.019 mol) Oxalylchlorid zugegeben. Allmählich setzt eine konstante Gasentwicklung ein. Die trübe Mischung wird über Nacht gerührt. Aus der klaren Reaktionslösung werden bei Raumtemperatur unter ver- 25 mindertem Druck überschüssiges Oxalylchlorid und Toluol bis zur Hälfte des ursprünglichen Volumens destillativ entfernt. Dabei scheidet sich ein weisser Feststoff ab, der filtriert und dreimal mit je 15g Heptan intensiv gewaschen wird. Nach dem Trockensaugen bleiben 1.6g roher Methylester 30 zurück. Dieser wird in ca. 20g Dichlormethan aufgenommen, die trübe Lösung mit 33g 5% Kaliumbicarbonatlösung intensiv gewaschen, die Mischung filtriert und die organische Phase dreimal mit je 10g Wasser nachgewaschen. Die klare, farb-

- 14 -

lose organische Phase wird soweit möglich eingengt und 0.9g der Verbindung IIb erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 4.95 (1H,t); 3.68 (3H,s); 3.62-3.5 (1H,m); 3.22-3.06 (1H,m); 2.41-0.80 (17H,m);  
5 0.97 (3H,s); 0.68 (3H,s)

Stufe 2 (Einführung der  $\Delta^1$ -Doppelbindung):

0.2g (0.5mmol) des in Stufe 1 hergestellten Verbindung IIb werden zusammen mit 8g absolutem Acetonitril, 1.5g Chloroform, 0.18g (1.5mmol) Allylmethylcarbonat und 0.05g (0.05mmol) Palladium-Katalysator auf Rückflusstemperatur (70-80°C) erhitzt. Bereits beim Aufheizen ist eine Gasentwicklung sichtbar. Nach ca. 30 Minuten Rückflussieren wird die Reaktionsmischung soweit möglich eingengt, der Rückstand in einer Mischung aus 15g Methanol und 5g Toluol aufgenommen und erwärmt, bis eine klare Lösung vorliegt. Nach Abkühlen auf 0-5°C wird eine Lösung aus 0.18g (1 mmol) Natriummethylat-Lösung 30% in 2g Methanol langsam zudosiert und die klare Lösung 1 Std. gerührt. Nach Entfernen des Kühlbades werden 3g Wasser dazu gegeben und die trübe Mischung bei Raumtemperatur 1 Stunde nachgerührt. Danach wird soweit möglich eingengt und 10g Toluol sowie 3g Wasser zum Rückstand gegeben. Sobald beim Erwärmen das Gemisch sich in zwei klare Phasen aufgetrennt hat, wird sofort die organische Phase abgetrennt und abgekühlt. Die Zugabe von 2-4g Heptan bringt das Produkt zur Kristallisation. Nach dem Filtrieren, Nachwaschen mit ca. 5g Heptan und Trockensaugen bleiben 34 mg 3-Oxo-4-aza-5 $\alpha$ -androst-1-en-17 $\beta$ -carbonsäuremethylester zurück.  $^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 6.81 (1H,d); 5.82 (1H,d); 5.48 (1H,s breit); 3.69 (3H,s); 3.4-3.35 (1H,m); 2.45-1.0 (17H,m); 0.97 (3H,s); 0.66 (3H,s)

- 15 -

Beispiel 9 (Herstellung von Dutasterid)

Stufe 1 (Herstellung von 3-Oxo-4-aza-5 $\alpha$ -androstan-17 $\beta$ -carbonsäure):

- 5 Eine Suspension aus 100g (0.26mol) Dihydrofinasterid, 480g 20% HCl-Lösung (2.63 mol) und 120g Methanol wird auf Rückfluss erhitzt und 8-12 Stunden intensiv gekocht. Das Edukt geht beim Erhitzen in Lösung, nach 8 Stunden liegt eine Suspension vor, die leicht filtriert werden kann. Der
- 10 Nutschkuchen wird dreimal intensiv mit je 100g Wasser gewaschen, ca. 15 Minuten trockengesaugt und anschliessend über Nacht getrocknet. Ausbeute: 60g.

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz, DMSO,  $\delta$ ): 11.95 (1H, s); 7.32 (1H, s); 2.95 (1H, m); 2.2 (2H, m); 2.0 - 0.85 (17H, m); 0.81 (3H, s);

15 0.62 (3H, s)

Stufe 2 (Herstellung der Verbindung IIIc, d.i. eine Verbindung der Formel (III), worin R=Cl, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub>=-C(O)-C(O)-:

- 20 Zu einer Suspension aus 40g (0.12 mol) der Verbindung aus Stufe 1 in 633g Benzol werden innert 20-30 Minuten unter Kühlung 159g (1.2 mol) Oxalylchlorid zugetropft und die Suspension 12h gerührt (keine Gasentwicklung mehr sichtbar). Unter vermindertem Druck werden bei Raumtemperatur
- 25 Benzol und überschüssiges Oxalylchlorid solange destillativ abgetrennt, bis das Volumen der ursprünglichen Lösung auf die Hälfte reduziert ist. Dabei fällt ein grauweißer Feststoff aus, der nach der Filtration dreimal mit je 150g Heptan gewaschen und etwa 15 Minuten trockengesaugt wird.
- 30 Ausbeute: 37.1g der Verbindung IIIc.

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 4.93 (1H, t); 3.58 (1H, m); 3.12 (1H, m); 2.88 (1H, m); 2.31-0.72 (18H, m); 0.97 (3H, s); 0.80 (3H, s)



- 16 -

Stufe 3 (Herstellung der Verbindung IIId ( $R = -NH-(2,5-(CF_3)_2-C_6H_3)$ ,  $R_3$  und  $R_4 = -C(O)-C(O)-$ ):

Eine Suspension aus 1.48g (6mmol) bis-2,5-Trifluormethyl-  
5 anilin, 2.35g (5.3 mmol) der Verbindung IIIC aus Stufe 2  
und 50g Toluol wird ca. 8 Stunden auf Rückflusstemperatur  
(100-110°C) erhitzt und dann abgekühlt. Unter vermindertem  
Druck werden bei Raumtemperatur Toluol und Anilin solange  
destillativ abgetrennt, bis das Volumen der ursprünglichen  
10 Lösung auf die Hälfte reduziert ist. Zur Suspension gibt  
man 30g Heptan und erwärmt auf 60-70°C auf. Nach einer  
Stunde intensivem Rühren wird abgenutscht, der Nutschkuchen  
mit je 10g Heptan viermal intensiv gewaschen und ca. 30-45  
Minuten trocken gesaugt. Ausbeute: 1.7g der Verbindung  
15 IIId.

$^1H$ -NMR (200MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 8.79 (1H, s breit); 7.72 (1H,  
d); 7.49 (2H, m); 4.93 (1H, t); 3.59 (1H, m); 3.17 (1H, m);  
2.38-1.0 (17H, m); 0.97 (3H, s); 0.81 (3H, s)

20 Stufe 4 (Herstellung von Dutasterid)

1g (1.6mmol) der Verbindung IIId aus Stufe 3 werden zusammen  
mit 8g absolutem Acetonitril, 2g Chloroform, 0.55g  
(4.8mmol) Allylmethylcarbonat und 0.17g (0.16mmol)  
Palladium-Katalysator auf Rückflusstemperatur (70-80°C)  
25 erhitzt. Bereits beim Erwärmen ist eine Gasentwicklung  
sichtbar. Nach ca. 30 Minuten Rückflussieren (keine Gasent-  
wicklung mehr sichtbar) wird die Reaktionsmischung soweit  
möglich eingeeengt und der Rückstand in 5g Methanol aufge-  
nommen. Nach Abkühlen auf 0-5°C wird eine Lösung aus 0.6g  
30 (3.2 mmol) Natriummethylat-Lösung 30% in 4g Methanol lang-  
sam zudosiert und die klare Lösung 1 Stunde ebenfalls bei  
0-5°C Innentemperatur gerührt. Nach Entfernen des Kühlbades  
werden 3g Wasser dazu gegeben, bei Raumtemperatur 1 Stunde

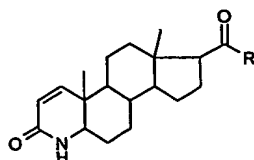
- 17 -

nachgerührt, die trübe Mischung soweit als möglich eingengt und 20g Toluol sowie 6g Wasser zum Rückstand gegeben. Die Mischung wird auf Rückflusstemperatur erhitzt. Nach 30 Minuten wird die klare organische Phase heiss abgetrennt  
5 und auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Zugabe von 5-10g Heptan bringt das Dutasterid zur Kristallisation. Nach dem Filtrieren, dreimaligem Nachwaschen mit je 4g Heptan und Trockensaugen bleiben 0.3g Dutasterid zurück.

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 8.80 (1H, s breit); 7.75 (1H,  
10 d); 7.49 (2H, m); 6.80 (1H, d); 5.82 (1H, d); 8.80 (1H, s  
breit); 5.46 (1H, s breit); 3.35 (1H, m); 2.38-1.0 (17H,  
m); 0.97 (3H, s); 0.81 (3H, s)

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 17 $\beta$ -substituierten 4-Aza-  
 5 androst-1-en-3-on-Verbindungen der allgemeinen Formel (I):



(I)

worin

R Hydroxyl, gegebenenfalls substituiertes, lineares oder  
 10 verzweigtes (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkenyl; Phenyl  
 oder Benzyl; einen Rest -OR<sub>1</sub>, oder einen Rest -NHR<sub>1</sub>,  
 oder einen Rest -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>;

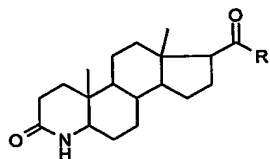
R<sub>1</sub> Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes, lineares  
 oder verzweigtes (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkenyl,  
 15 oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl;

R<sub>2</sub> Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Propyl; oder  
 -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring,  
 und für R = Hydroxyl auch ein pharmazeutisch zugelassenes  
 Salz davon,

20

bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man

(A) in die 3-Keto-4-aza-Gruppierung (Lactamgruppierung)  
 einer Verbindung der allgemeinen Formel (II):



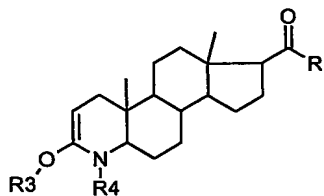
(II)

25

Schutzgruppen einführt, so dass eine Verbindung der

- 19 -

allgemeinen Formel (III) entsteht:



(III)

5

worin

R<sub>3</sub> Trialkylsilyl, oder zusammen mit R<sub>4</sub> den Rest  
-C(O)-C(O)- oder -C(O)-Y-C(O)-;

10 R<sub>4</sub> Alkyloxycarbonyl oder Phenyloxycarbonyl, vorzugsweise  
Boc (= tert.-Butyloxycarbonyl); oder Trialkylsilyl,  
oder zusammen mit R<sub>3</sub> den Rest -C(O)-C(O)- oder -C(O)-  
Y-C(O)-;

Y -[C(R<sub>5</sub>)(R<sub>6</sub>)]<sub>n</sub>-, oder -CH(R<sub>5</sub>)=CH(R<sub>6</sub>)-, oder ortho-  
Phylen;

15 R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> unabhängig voneinander Wasserstoff, lineares oder  
verzweigtes (C<sub>1-8</sub>)-Alkyl oder Alkenyl, gegebenenfalls  
substituiertes Phenyl oder Benzyl; und

n eine ganze Zahl von 1 bis 4,  
bedeuten;

20 und worin für den Fall, dass R Hydroxyl bedeutet, diese  
gegebenenfalls mit einer Schutzgruppe reagiert hat;

(B) die [gemäss Schritt (A)] erhaltene Verbindung in  
Gegenwart (i) eines Dehydrierungskatalysators und in Gegen-  
25 wart von (ii) gegebenenfalls substituiertem Benzochinon,  
Allylmethylcarbonat, Allylethylcarbonat und/oder Allyl-  
propylcarbonat, umgesetzt, wobei die Δ<sup>1</sup>-Doppelbindung in 1-  
/2-Stellung eingeführt wird, und

- 20 -

(C) die Schutzgruppen  $R_3$  und  $R_4$  entfernt und für  $R$  = Hydroxyl, die erhaltene Verbindung gegebenenfalls in ein Salz umwandelt.

5 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass  $R$  lineares oder verzweigtes  $(C_1-C_6)$ -Alkyl, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl oder n-Butyl, sec.-Butyl oder tert.-Butyl, vorzugsweise tert.-Butyl; oder einen Rest - $OR_1$ , oder ein Rest - $NHR_1$ , oder ein Rest - $NR_1R_2$ , vorzugsweise  
10 einen Rest - $NHR_1$ , vorzugsweise -NH-tert.-Butyl, oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl, bedeutet.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass  $R_1$  lineares oder verzweigtes  $(C_1-C_6)$ -Alkyl,  
15 vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, n-Butyl, sec.-Butyl oder tert.-Butyl, vorzugsweise tert.-Butyl, bedeutet.

4. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass  $R$  einen Rest - $NHR_1$  bedeutet, worin  $R_1$  2,5-  
20 Bis(trifluoromethyl)phenyl bedeutet.

5. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass im Rest - $NR_1R_2$  der Substituent  $R_2$  Methyl  
25 bedeutet.

6. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Substituent - $NR_1R_2$  als 5- oder 6-  
gliedriger heterocyclischer Ring einen Rest von Piperidin oder Pyrrolidin bedeutet.

30 7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-6, dadurch gekennzeichnet, dass  $R_3$  Trimethylsilyl, oder zusammen mit  $R_4$  den Rest -C(O)-C(O)- oder -C(O)-Y-C(O)- bedeutet.

- 21 -

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-6, dadurch gekennzeichnet, dass  $R_4$  Alkyloxycarbonyl, vorzugsweise Isobutyloxycarbonyl, tert.-Butyloxycarbonyl, tert.-Amyloxycarbonyl, Cyclobutyloxycarbonyl, 1-Methylcyclobutyloxycarbonyl, Cyclopentyl-  
5 pentyloxycarbonyl, Cyclohexyloxycarbonyl, 1-Methylcyclohexyloxycarbonyl, vorzugsweise tert.-Butyloxycarbonyl, bedeutet.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-8, dadurch gekennzeichnet, dass  $R_4$  Boc, Trimethylsilyl, oder zusammen  
10 mit  $R_3$  den Rest  $-C(O)-C(O)-$  oder  $-C(O)-Y-C(O)-$ , vorzugsweise Boc oder zusammen mit  $R_3$  den Rest  $-C(O)-C(O)-$  oder  $-C(O)-Y-C(O)-$ , bedeutet.

15 10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass  $R_5$  und  $R_6$  unabhängig voneinander Wasserstoff, lineares oder verzweigtes  $(C_{1-4})$ -Alkyl, oder Phenyl, vorzugsweise Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Propyl oder Phenyl, vorzugsweise den Rest  $-CH(R_5)-$  oder ortho-Phenylen, vor-  
20 zugsweise Methylen, und  $n$  1 oder 2, vorzugsweise 1, bedeuten.

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-9, dadurch gekennzeichnet, dass man für die Einführung der Schutz-  
25 gruppe Boc die Verbindung der allgemeinen Formel (II) Boc-Anhydrid oder Boc-Carbamat oder eine analoge Verbindung verwendet, worin der tert.-Butylrest ersetzt ist durch tert.-Amyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

30 12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-11, dadurch gekennzeichnet, dass der Dehydrierungskatalysator [im Schritt (B)] ausgewählt ist aus Verbindungen der Metalle der VIII. Gruppe des Periodensystems der Elemente, vorzugsweise aus Verbindungen von Eisen, Ruthenium und Osmium;

- 22 -

Cobalt, Rhodium und Iridium; Nickel, Palladium und Platin; Kupfer, Silber und Gold; vorzugsweise aus Verbindungen auf der Basis von Rhodium, Palladium und Platin.

- 5 13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass der Dehydrierungskatalysator [im Schritt (B)] ausgewählt ist aus Pd(0)-Verbindungen, und vorzugsweise den Tris(dibenzylidenaceton)diPalladium-Chloroform Komplex darstellt.
- 10 14. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass der Dehydrierungskatalysator [im Schritt (B)] ausgewählt ist aus Pd(II)-Verbindungen, vorzugsweise aus PdCl<sub>2</sub>, Pd(dppe)<sub>2</sub>, [dppe = bis-(1,2-biphenylphosphino)ethan],
- 15 Pd(dppe)Cl<sub>2</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd(dppe)(OAc)<sub>2</sub> und/oder aus  $\pi$ -Allyl-Pd-Komplexe, vorzugsweise  $\pi$ -Allyl-Pd-chlorid Dimer.
15. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-14, dadurch gekennzeichnet, dass zur termischen Stabilisierung des
- 20 Dehydrierungskatalysators, vorzugsweise des Palladiumsalzes oder des Palladiumkomplexes ein zusätzlicher Komplexbildner, vorzugsweise 2,2'-Bipyridyl oder 1,10-Phenanthrolin, vorzugsweise 2,2'-Bipyridyl, anwesend ist.
- 25 16. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-15, dadurch gekennzeichnet, dass man als Chinon [in Schritt (B) ein substituiertes Chinon verwendet, vorzugsweise ein durch C<sub>1-4</sub>-Alkyl, Halogen, Cyano oder Nitro substituiertes Chinon.
- 30 17. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-16, dadurch gekennzeichnet, dass man [in Schritt (C)] die eingeführten Schutzgruppen durch Behandlung mit einer geeigneten Säure, vorzugsweise durch Behandlung mit Ameisensäure, Essigsäure

- 23 -

und/oder Trifluoressigsäure, vorzugsweise mit Ameisensäure, entfernt.

18. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-17, dadurch  
5 gekennzeichnet, dass man [in Schritt (C)] die erhaltene  
Verbindung, worin R Hydroxyl bedeutet, in ein Alkalisalz,  
ein Erdalkalisalz oder ein Ammoniumsalz, vorzugsweise in  
ein Salz von Natrium, Kalium oder Ammonium, vorzugsweise in  
ein Salz von Natrium oder Kalium, umwandelt.

10

19. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-17, dadurch  
gekennzeichnet, dass man die erhaltene Verbindung der  
Formel (I) aus einem apolaren Lösungsmittel, vorzugsweise  
aus Benzin, Heptan, Hexan und/oder Toluol, vorzugsweise aus  
15 Toluol, kristallisiert.

20. Verfahren nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet,  
dass man die erhaltene Verbindung der Formel (I), welche  
17 $\beta$ -(N-tert.-Butylcarbamoyl)-4-aza-androst-1-en-3-on dar-  
20 stellt, aus einer gesättigten Lösung aus Toluol bei einer  
Temperatur von etwa 25°C in der polymorphen Form I  
kristallisiert.

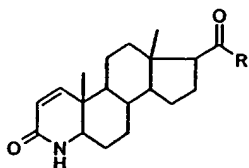
21. Verfahren nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet,  
25 dass man die erhaltene Verbindung der Formel (I), welche  
17 $\beta$ -(N-tert.-Butylcarbamoyl)-4-aza-androst-1-en-3-on dar-  
stellt, aus einer gesättigten Lösung aus Toluol bei einer  
Temperatur von etwa 0°C in der polymorphen Form II  
kristallisiert.

30



### Zusammenfassung

Verfahren zur Herstellung von 17 $\beta$ -substituierten 4-Aza-  
5 androst-1-en-3-on-Verbindungen der allgemeinen Formel (I):



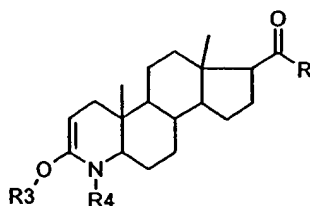
(I)

oder einem pharmazeutisch zugelassenen Salz derselben,  
worin

10 R Hydroxyl, gegebenenfalls substituiertes, lineares oder  
verzweigtes (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkenyl; Phenyl  
oder Benzyl; einen Rest -OR<sub>1</sub>, oder ein Rest  
-NHR<sub>1</sub>, oder ein Rest -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>;

R<sub>1</sub> Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes, lineares  
15 oder verzweigtes (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkenyl,  
oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl;

R<sub>2</sub> Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Propyl; oder  
-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring,  
bedeuten, indem man (A) in die 3-Keto-4-aza-Gruppierung der  
20 entsprechenden 1,2-Dihydroverbindung Schutzgruppen ein-  
führt, so dass eine Verbindung der allgemeinen Formel (III)  
entsteht:



(III)

25

worin

R<sub>3</sub> Trialkylsilyl, oder zusammen mit R<sub>4</sub> den Rest

- 25 -

-C(O)-C(O)- oder -C(O)-Y-C(O)-;

R<sub>4</sub> Alkyloxycarbonyl oder Phenyloxycarbonyl, vorzugsweise Boc (= tert.-Butyloxycarbonyl); oder Trialkylsilyl, oder zusammen mit R<sub>3</sub> den Rest -C(O)-C(O)- oder -C(O)-Y-C(O)-;

Y -[C(R<sub>5</sub>)(R<sub>6</sub>)]<sub>n</sub>-, oder -CH(R<sub>5</sub>)=CH(R<sub>6</sub>)-, oder ortho-Phenylen;

R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> unabhängig voneinander Wasserstoff, lineares oder verzweigtes (C<sub>1-8</sub>)-Alkyl oder Alkenyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Benzyl; und

n eine ganze Zahl von 1 bis 4,

bedeuten; und worin für den Fall, dass R Hydroxyl bedeutet, diese gegebenenfalls mit einer Schutzgruppe reagiert hat;

(B) die erhaltene Verbindung in Gegenwart (i) eines Dehydrierungskatalysators, und in Gegenwart von (ii) gegebenenfalls substituiertem Benzochinon, Allylmethylcarbonat, Allylethylcarbonat und/oder Allylpropylcarbonat, umgesetzt, und

(C) die Schutzgruppen R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> entfernt und gegebenenfalls die erhaltene Verbindung in ein Salz umwandelt.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/CH 03/00435

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07J73/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07J

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data, PAJ

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 298 652 A (MERCK & CO INC) 11 January 1989 (1989-01-11) examples 1-9, 12-37 ---	1-21
Y	EP 0 428 366 A (MERCK & CO INC) 22 May 1991 (1991-05-22) example 1 --- -/--	1-21



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 September 2003

Date of mailing of the international search report

08/10/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Watchorn, P

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/CH 03/00435

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	RASMUSSEN G H ET AL: "AZASTEROIDS: STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS FOR INHIBITION OF 5ALPHA-REDUCTASE AND OF ANDROGEN RECEPTOR BINDING" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 29, no. 11, 1 November 1986 (1986-11-01), pages 2298-2315, XP000568779 ISSN: 0022-2623 page 2309, column 1, paragraph 4 ---	1-21
Y	BHATTACHARYA APURBA ET AL: "Silylation-mediated oxidation of 4-aza-3-ketosteroids with DDQ proceeds via DDQ-substrate adducts" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US, vol. 110, 1988, pages 3318-3319, XP002179347 ISSN: 0002-7863 page 3319, column 1; figure 1 page 3319, column 2, paragraph 2 ---	1-21
Y	US 5 710 342 A (IMRE LASZLO ET AL) 20 January 1998 (1998-01-20) column 4, line 2 ---	1-21
Y	J. TSUJI ET AL: "PALLADIUM CATALYZED PREPARATION OF 1pha.-ALLYL ETHERS AND alpha,beta-UNSATURATED ESTERS FROM SATURATED ESTERS VIA THEIR KETENE SILYL ACETALS" TETRAHEDRON LETTERS., vol. 25, no. 42, 1984, pages 4783-4786, XP002226639 ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM., NL ISSN: 0040-4039 cited in the application page 4783; figure 1 page 4785, paragraph 1 -----	1-21

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/CH 03/00435

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0298652	A	11-01-1989	AT 117317 T	15-02-1995
			AU 608860 B2	18-04-1991
			AU 1845788 A	05-01-1989
			CA 1331601 C	23-08-1994
			CY 1871 A	05-04-1996
			DE 3852790 D1	02-03-1995
			DE 3852790 T2	17-08-1995
			DK 58098 A	28-04-1998
			DK 355088 A	24-02-1989
			EP 0298652 A2	11-01-1989
			ES 2066786 T3	16-03-1995
			GR 3015690 T3	31-07-1995
			HK 116695 A	21-07-1995
			IE 64996 B1	04-10-1995
			IL 86821 A	13-05-1993
			JP 1079198 A	24-03-1989
			JP 1992450 C	22-11-1995
			JP 7025791 B	22-03-1995
			KR 9615038 B1	24-10-1996
			NZ 225100 A	25-09-1991
			PT 87777 A ,B	31-05-1989
			ZA 8804610 A	22-02-1989
EP 0428366	A	22-05-1991	US 5021575 A	04-06-1991
			CA 2029859 A1	14-05-1991
			CY 2079 A	16-10-1998
			DE 69022540 D1	26-10-1995
			DE 69022540 T2	02-05-1996
			DE 69033538 D1	08-06-2000
			DE 69033538 T2	04-01-2001
			EP 0428366 A2	22-05-1991
			EP 0655459 A2	31-05-1995
			HK 1002708 A1	11-09-1998
			JP 1924484 C	25-04-1995
			JP 3206096 A	09-09-1991
			JP 6051718 B	06-07-1994
			LV 12572 A	20-11-2000
			LV 12572 B	20-04-2001
US 5710342	A	20-01-1998	DE 4444738 A1	20-06-1996
			EP 0717025 A2	19-06-1996
			JP 8259491 A	08-10-1996

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH 03/00435

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07J73/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07J

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data, PAJ

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 298 652 A (MERCK & CO INC) 11. Januar 1989 (1989-01-11) Beispiele 1-9,12-37	1-21
Y	EP 0 428 366 A (MERCK & CO INC) 22. Mai 1991 (1991-05-22) Beispiel 1	1-21
	-/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

24. September 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

08/10/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Watchorn, P

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	RASMUSSEN G H ET AL: "AZASTEROIDS: STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS FOR INHIBITION OF 5ALPHA-REDUCTASE AND OF ANDROGEN RECEPTOR BINDING" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, Bd. 29, Nr. 11, 1. November 1986 (1986-11-01), Seiten 2298-2315, XP000568779 ISSN: 0022-2623 Seite 2309, Spalte 1, Absatz 4 ----	1-21
Y	BHATTACHARYA APURBA ET AL: "Silylation-mediated oxidation of 4-aza-3-ketosteroids with DDQ proceeds via DDQ-substrate adducts" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US, Bd. 110, 1988, Seiten 3318-3319, XP002179347 ISSN: 0002-7863 Seite 3319, Spalte 1; Abbildung 1 Seite 3319, Spalte 2, Absatz 2 ----	1-21
Y	US 5 710 342 A (IMRE LASZLO ET AL) 20. Januar 1998 (1998-01-20) Spalte 4, Zeile 2 ----	1-21
Y	J. TSUJI ET AL: "PALLADIUM CATALYZED PREPARATION OF 1pha.-ALLYL ETHERS AND alpha,beta-UNSATURATED ESTERS FROM SATURATED ESTERS VIA THEIR KETENE SILYL ACETALS" TETRAHEDRON LETTERS., Bd. 25, Nr. 42, 1984, Seiten 4783-4786, XP002226639 ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM., NL ISSN: 0040-4039 in der Anmeldung erwähnt Seite 4783; Abbildung 1 Seite 4785, Absatz 1 -----	1-21

# INTERNATIONALER RESEARCHBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH 03/00435

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0298652	A	11-01-1989	AT 117317 T 15-02-1995
			AU 608860 B2 18-04-1991
			AU 1845788 A 05-01-1989
			CA 1331601 C 23-08-1994
			CY 1871 A 05-04-1996
			DE 3852790 D1 02-03-1995
			DE 3852790 T2 17-08-1995
			DK 58098 A 28-04-1998
			DK 355088 A 24-02-1989
			EP 0298652 A2 11-01-1989
			ES 2066786 T3 16-03-1995
			GR 3015690 T3 31-07-1995
			HK 116695 A 21-07-1995
			IE 64996 B1 04-10-1995
			IL 86821 A 13-05-1993
			JP 1079198 A 24-03-1989
			JP 1992450 C 22-11-1995
			JP 7025791 B 22-03-1995
			KR 9615038 B1 24-10-1996
			NZ 225100 A 25-09-1991
			PT 87777 A ,B 31-05-1989
			ZA 8804610 A 22-02-1989
EP 0428366	A	22-05-1991	US 5021575 A 04-06-1991
			CA 2029859 A1 14-05-1991
			CY 2079 A 16-10-1998
			DE 69022540 D1 26-10-1995
			DE 69022540 T2 02-05-1996
			DE 69033538 D1 08-06-2000
			DE 69033538 T2 04-01-2001
			EP 0428366 A2 22-05-1991
			EP 0655459 A2 31-05-1995
			HK 1002708 A1 11-09-1998
			JP 1924484 C 25-04-1995
			JP 3206096 A 09-09-1991
			JP 6051718 B 06-07-1994
			LV 12572 A 20-11-2000
			LV 12572 B 20-04-2001
US 5710342	A	20-01-1998	DE 4444738 A1 20-06-1996
			EP 0717025 A2 19-06-1996
			JP 8259491 A 08-10-1996